FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

MENTION MÉDECINE

ANNÉE 1926 N° 2

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

WADIEH WASSEF

NÉ AU CAIRE (EGYPTE) LE 29 NOVEMBRE 1900

L'INSULINE DANS LE COMA DIABÉTIQUE AVEC LÉSIONS RÉNALES

Président : M. MERKLEN, PROFESSEUR.

STRASBOURG

IMPRIMERIE ALSACIENNE

1926

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

MENTION MÉDECINE

ANNÉE 1926 No 22

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

WADIEH WASSEF

NÉ AU CAIRE (EGYPTE) LE 29 NOVEMBRE 1900

L'INSULINE DANS LE COMA DIABÉTIQUE AVEC LÉSIONS RÉNALES

Président: M. MERKLEN, PROFESSEUR.

STRASBOURG

IMPRIMERIE ALSACIENNE

1926

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	WEISS C. ✻ ✪ I.
Assesseur		MERKLEN ✻ ✪ I.

Professeurs

Embryologie	MM.	ANCEL ✻ ✪ I.
Anatomie		FORSTER ✪ I.
Histologie		BOUIN O. ✻ ✪ I.
Physiologie		SCHAEFFER ✪ A.
Physique biologique		WEISS C. ✻ ✪ I.
Chimie biologique		NICLOUX ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique		MASSON ✻ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale		AMBARD ✻ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie		BORREL C. ✻
Médecine légale		CHAVIGNY O. ✻ ✪ I.
Clinique médicale		MERKLEN ✻ ✪ I. BLUM Léon ✻ ✪ A.
Clinique Chirurgicale		LERICHE ✻ ✪ I. STOLZ ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique		DUVERGER ✪ I.
Clinique dermatologique		PAUTRIER O. ✻ ✪ A.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✪ I.
Clinique neurologique		BARRÉ ✻ ✪ A.
Clinique gynécologique et accouchements		SCHICKELÉ ✻ ✪ A.
Clinique Infantile		ROHMER ✪ A.
Clinique oto-rhino-laryngologique		CANUYT

Chargés de cours et Agrégés :

MM. ARON Max ✪ A.	MM. HUMBERT ✪ A.
BELLOCQ ✪ A.	KELLER ✪ A.
BLUM (Paul) ✻ ✪ I.	LICKTEIG ✪ A.
BOEZ ✪ A.	ROEDERER
FONTÈS	REEB ✪ A.
GELMA ✪ A.	SCHWARTZ ✪ A.
GÉRY ✪ A.	SIMON
GUNSETT ✻ ✪ A.	VAUCHER ✪ A.
HANNS ✻ ✪ A.	WEILL ✪ A.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE, DE MA SOEUR
ET DE MON NEVEU JOUSSEF CAMEL.

A MA MÈRE
faible témoignage de mon affection.

A MON ONCLE S. E. GOUBRAN BEY AWAD.

A MON COUSIN S. E. CAMEL BEY BOUTROS
Avocat à la Cour d'Appel Mixte de Mansourah.

A S. E. LE PROF. NAGUIBE BEY MAHFOUZ
Professeur de Gynécologie à la Faculté de Médecine du Caire.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur MERKLEN

Professeur de clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Chevalier de la légion d'Honneur

Pour le grand honneur qu'il m'a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur WOLFF

Chef de laboratoire de la clinique Médicale A

Je ne saurais trop le remercier de l'amabilité avec laquelle il m'a toujours prodigué ses conseils dans la conception et l'élaboration de ce travail, qu'il trouve ici l'expression de ma sincère gratitude et de ma profonde reconnaissance.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

témoignage de mon profond respect.

INTRODUCTION.

C'est à Banting, Best et Mac Lœd de l'Ecole de Toronto que revient l'honneur d'avoir découvert l'insuline, qui représente la substance active des ilôts de Langerhans, seule partie du pancréas qui secrète l'hormone glycolysante (Ecole de Toronto, 1922).

Banting comprit aussi que les ferments digestifs du pancréas doivent être éliminés parce qu'ils s'opposent à l'action de la secrétion interne glycolysante.

Avec Best il prépara par divers procédés des extraits qu'ils dénommèrent insuline pour indiquer qu'ils ne contiennent que l'hormone secrétée par les ilôts de Langerhans.

Comme elle sert chez le sujet sain à l'utilisation du glycose elle supplée chez le malade à l'insuffisance de cette fonction et par suite augmente sa tolérance pour le sucre que celui-ci soit introduit en nature ou sous forme d'aliments générateurs du glycose.

Elle a une action manifeste sur l'acidose qu'elle atténue ou supprime et il semble même que son action sur celui-ci soit plus prolongé que sur l'hyperglymie, de

sorte que l'acétonurie disparaît plus vite par le traitement que la glycosurie et parfois même que l'hyperglycémie.

Elle agit aussi sur la glycémie qu'elle diminue et par conséquent sur les troubles qui en résultent, c'est-à-dire la polydipsie, la polyurie, la fragilité aux infections, le prurit. Rendant à l'organisme la faculté de bien utiliser le glycose, elle fait diminuer la polyphagie.

La baisse de glycémie déjà sensible au bout d'une heure après l'injection s'accentue jusqu'à la 4e heure et décroit progressivement pour disparaître à la 24e heure. Mais cette baisse n'est pas toujours obtenue et c'est un fait sur lequel ont insisté récemment: MM. Widal, Abrami, Weill et Laurdat en montrant qu'on peut voir se dissocier ces 2 effets, l'acidose cédant et la glycémie persistant. Marcel Labbé a confirmé ce fait.

Achard l'a observé l'an dernier chez une de ses malades:

Jeune femme de 22 ans, atteinte d'un diabète grave. Le 8 juin 1923 ayant reçu la faible dose de 8 unités d'insuline, sa glycémie resta fixe:

4 gr. 17 p. 1000 avant l'injection, 4 gr. 18 au bout d'une demi-heure et 4 gr. 19 au bout de 3 heures. Par contre la réaction de Gerhardt, positive encore une heure après l'injection, disparue ensuite des urines pour ne reparaître qu'à la 6e heure. Quelques jours plus tard, le 26 juin, la malade ayant reçu la forte dose de 90 unités physiologiques d'insuline, ne subit aussi que des modifications insignifiantes de sa glycémie qui, de 4 gr. 15 descendit seulement à 4 gr. 09 et 4 gr. 02 au bout de 1 heure 15 et de 3 heures, or la réaction de

Gerhardt positive avant l'injection, disparaissait au bout d'une heure et quart pour ne reparaître qu'après 9 heures. Par contre la réaction de Legal restait constamment positive.

En tout cas l'insuline paraît agir plus directement sur le métabolisme des corps cétoniques pour en entraver la formation ou pour en faciliter la combustion, que sur le métabolisme du glycose parce qu'il lui faut plus de temps pour produire la dislocation de ce dernier corps et sa combustion ou sa transformation glycogénique.

Elle constitue à l'heure actuelle le médicament type du précoma et du coma diabétique et voici ce que Chabanier a écrit à ce sujet:

« Il n'est pas douteux qu'à l'heure actuelle l'insuline représente la médication la plus active que nous possédions au cours des états précomateux ou comateux survenant chez les diabétiques. Pour notre part nous avons observé six cas de coma diabétique confirmés; or, trois ont été soignés par le procédé classique sans succès; sur les trois cas traités par l'insuline il y a eu un mort après reveil complet du malade et deux de guérison.

Mais s'il nous paraît bien établi que l'insuline représente à l'heure actuelle la médication de choix des états comateux diabétiques, nous tenons à mettre cependant en garde contre une tendance qui consiste à restreindre à ce genre, l'application du médicament et nous pensons volontiers pour notre part, qu'il y a intérêt à entreprendre le traitement du diabète à forme grave par l'insuline le plus précocement possible, sans attendre l'éventualité du coma.

Sans doute l'insuline agit-elle remarquablement sur l'acidose et sur le symptôme coma, mais celui-ci s'accompagne d'une déchéance fonctionnelle si profonde des différents viscères qu'il peut arriver que des troubles déchaînés secondairement évoluant pour leur propre compte après guérison de l'acidose et du symptôme coma, deviennent suffisants pour entraîner à eux seuls une issue fatale. »

En somme et de ce qui ressort des travaux des différents auteurs on peut conclure que l'insuline est certainement efficace contre la glycosurie, qu'elle est essentiellement symptomatique, capable d'agir dans ces cas de coma et d'acidose, qu'on ne peut pas dire qu'elle guérit le diabète, mais qu'elle n'en est pas moins « une « des plus belles acquisitions qui aient été faites dans « le domaine de la thérapeutique, une médication in- « comparable, susceptible de rendre les plus grands ser- « vices » (L. Blum).

En général l'injection se fait par voie sous-cutanée, intra-veineuse dans le cas urgent de coma, un à trois, et même cinq centimètres cubes par jour, en cinq fois, dans les cas très graves, en se basant sur l'analyse des urines fractionnées et la diminution plus ou moins rapide de l'acétonurie et de la glycosurie, comme de la glycémie. Les symptômes reparaissent plus ou moins rapidement si on cesse la médication et suivant l'activité de la préparation. Elle ne sera pas suspendue avant que les dangers aient été écartés et ne dispense pas d'instituer et de maintenir les régimes alimentaires appropriés. Mais on peut espérer qu'en réitérant des cures successives on modifiera le métabolisme, glycorégulateur.

Pour prévenir les phénomènes hypoglycémiques consécutifs aux fortes doses, on fait ingérer au malade quand la situation le permet des hydrates de carbone (sirop, jus d'orange) ou une injection intraveineuse ou sous-cutanée de glycose dans les cas urgents.

Outre l'acidose et les menaces de coma, l'indication de l'insuline est la nécessité d'une intervention chirurgicale, l'apparition d'une infection accidentelle (grippe, phlegmon, anthrax, etc.) et d'une manière générale tout diabète grave, rébelle aux régimes y compris le diabète infantile.

Il faut espérer que dans un avenir prochain on pourra utiliser une insuline d'une activité plus constante que les produits actuels pour pouvoir être employés méthodiquement.

Les recherches du Dr Abels semblent promettre un produit de ce genre.

PATHOGÉNIE DU COMA DIABÉTIQUE

Il est malaisé de définir le coma diabétique pour la raison que sa pathogénie n'est pas encore parfaitement élucidée. Il représente le terme ultime de l'intoxication diabétique qui est spéciale et dont la durée en général assez longue se caractérise:

1° Cliniquement, par un état de dépression caractéristique avec somnolence de plus en plus profonde, par de l'hyperthermie, par une dyspnée à caractères spéciaux, par de l'anorexie absolue, etc...

2° Chimiquement, par des réactions particulières de l'urine et l'odeur de l'haleine de pomme reinette ou rappelant vaguement le chloroforme.

La vraie nature de ce coma a toujours été très discutée et aux anciennes théories toutes tombées dans l'oubli, en ont succédé trois autres pour expliquer la nature de l'intoxication, qu'admettent à peu près tous les auteurs modernes.

Elles ont cru trouver successivement dans l'acétone, dans l'acide diacétique et dans l'acide β oxybutyrique ou ses dérivés, le corps du délit.

L'acétone, liquide incolore, d'odeur chloroformique existe incontestablement dans l'urine de certains diabétiques ayant l'odeur chloroformique de l'haleine et

de l'urine. Elle est formée dans l'organisme par la décomposition des substances albuminoïdes (Jack et Rosenfeld). On la met en évidence par la réaction de Legal, et la présence de l'acétone se traduit par un disque violet à la surface de séparation des liquides. Mais l'acétonurie d'après F. Hirschfeld, est un symptôme physiologique en rapport avec la suppression plus ou moins complète des aliments hydrocarbonés. Dans le diabète léger avec ou sans complications cardiaques, pulmonaires, gastriques ou albuminurie, un sujet consommant 60 à 100 gr. d'hydrocarbonés élimine par jour dans ses urines de 0,01 à 0,04 centigr. d'acétone; cette proportion décuple en 4 ou 5 jours si l'on supprime les hydrocarbonés et elle retombe au chiffre primitif dès qu'on reprend le régime antérieur.

Chez un diabétique plus atteint, dont la glycosurie représente approximativement la moitié des substances hydrocarbonées consommées, l'acétone éliminée en 24 heures atteint 0,05 à 0,10, augmente quand on supprime les hydrocarbonés et ne revient que lentement au chiffre primitif même après la restitution de ceux-ci.

Chez le diabétique à glycosurie intense, l'adjonction d'hydrocarbonés au régime ne fait que très lentement diminuer l'acétone urinaire, mais l'acétonurie décroît parallèlement à la glycosurie si celle-ci vient à diminuer. Tant que l'organisme en bonne santé détruit et utilise les hydrocarbonés la production de l'acétone est empêchée et même si cette substance existait déjà auparavant elle est rapidement détruite. Par contre dans le diabète et en particulier dans sa forme grave, l'organisme a non seulement perdu la faculté de s'assimiler les hydrocarbonés, mais encore il est incapable de dé-

truire entièrement l'acétone qui se forme dans l'intimité des tissus dépourvus de glycogène.

A. La théorie de l'acétonémie et de l'acétonurie basée sur des constatations de Brand, Petters (1857), Kaulich (1860), Rupstein (1874), Berti (1874), fut définitivement fixée par Kussmaul puis vulgarisée par Lecorché, Bourneville et Teinturier, Kien Foster, défendue aussi par Penzols et de Gennes. Mais un revirement se fit: cette théorie rejetée par Leroux dès 1881 contestée par Dreyfous, fut battue fortement en brèche en 1883 par Frerichs puis successivement par Albertoni, de Robel, Jaksch, Dreschfeld, Lepine et S. West.

Les objections faites à l'acétonémie par ces divers chercheurs ont été ainsi résumées par Jacoud:

1° l'acétonurie n'est pas constante dans le coma diabétique;

2° on peut l'observer chez les diabétiques non comateux;

3° elle est fréquente en dehors du diabète (pyrexis, états pathologiques divers);

4° même administrée à haute dose l'acétone ne produit pas d'effets toxiques chez l'homme, bien qu'elle en produise chez certains animaux.

A vrai dire, les expériences de MM. André et Baylac sur le lapin viendraient à l'appui de la théorie acétonémique. L'acétone en inhalation produit chez l'animal une dyspnée formidable, la flacidité des membres par résolution musculaire, l'anesthésie sans convulsions ni contractures. Après une injection la dyspnée est moins intense, mais il se produit une paralysie constante du

train postérieur, quelques fois du nystagmus, le coma survient quand l'empoisonnement est à son summum. Il y a une excitation initiale rappelant l'ivresse chloroformique. L'acétone en inhalation paraît agir surtout en paralysant le bulbe: par voie hypodermique, ce poison agirait en outre sur le cerveau, la protubérance et la moelle.

Si l'on peut donc admettre avec Romme que l'acétone puisse, même chez l'homme; après avoir déterminé à la longue des lésions rénales, devenir une cause d'intoxication pour lui, il faut chercher une autre explication pathogénique pour les cas de coma dans lesquels il n'y a pas d'acétone dans les urines et ou les reins sont sains.

B. La théorie de la diacéturie incrimine un acide acéto-acétique ou diacétique qui se décompose facilement en acétone, alcool et acide carbonique ou en éther acétyl-acétique. Mais il ressort des expériences de J.-L. Prévost et Binet, de Brieger que l'acide diacétique est peu toxique et l'on peut objecter à la diacéturie caractérisée par la coloration rouge au contract du perchlorure de fer:

1° qu'elle n'existe pas dans tous les cas de coma;

2° quelle a été constatée en dehors du diabète dans les fièvres éruptives, typhoïde, pneumonie, l'érysipèle, la tuberculose aiguë, la phtisie, la périty phlite, le cancer de l'estomac;

3° qu'elle peut exister sans que l'on observe les signes spécifiques du coma diabétique;

4° que l'acide acéto-acétique ne produit pas d'effets toxiques chez l'homme.

Une opinion mixte, défendue par Romme, et que l'acétone et l'acide diacétique peuvent coexister dans les urines, une partie de l'acide filtrerait à travers le rein, l'autre se décomposerait dans le sang par diminution de l'alcalinité de celui-ci, pour donner de l'acétone (dans un cas d'Ebstein on a trouvé simultanément l'acétone dans l'air expiré et l'acide diacétique dans l'urine).

C. Enfin la théorie de l'intoxication acide (acidose) a surtout été discutée dans ces dernières années. Elle a pour point de départ les faits suivants (Walter, 1877) : l'introduction d'un acide (phosphorique, salicylique ou chlorhydrique) dans l'organisme de certains animaux fait diminuer l'acide carbonique contenu dans le sang à l'état de carbonates et de bicarbonates : le lapin succombe si on lui injecte plus de 0 gr. 70 à 0 gr. 80 d'acide par kg ; le chien qui paraît avoir une certaine immunité contre les acides, la doit probablement à la propriété qu'il a de les neutraliser par une secrétion abondante d'ammoniaque, qui apparaît en grande quantité dans son urine quand on lui injecte des petites doses d'acides.

L'ammoniaque existe dans l'urine de l'homme à l'état physiologique à la dose quotidienne de 0 gr. 60 (Heintz et Neubauer). Chez le diabétique l'ammoniaque apparaît dans l'urine en quantité bien plus considérable (5 gr., Hallerworden, Stadelmann). Or, la quantité d'ammoniaque excrétée correspond à la quantité d'acide éliminé. Le premier acide trouvé dans les urines des diabétiques a été l'acide crotonique (Stadelmann), mais c'est un produit de seconde formation, développé aux dépens de l'acide pseudo-oxybutyrique (Külz), homologue supérieur de l'acide lactique. L'acide β oxybutyrique donne naissance à l'acide crotonique par l'ébul-

lition simple (Stadelmann), par le chauffage avec l'acide sulfurique (Külz, Mikonski, Deichmüller, Szymanski, Tollens). L'acide β oxybutyrique, qui a été trouvé non seulement dans l'urine, mais aussi dans le sang d'un diabétique en état de coma (Hugounenq) peut en s'oxydant, donner naissance à l'acide acétique, qui se décompose facilement à son tour en acétone et acide carbonique. La quantité d'acide β oxybutyrique fabriqué dans l'organisme de certains diabétiques a été évaluée à 90 gr. (Stadelmann, 200 gr. Külz). On a trouvé dans l'urine des diabétiques gravement atteints d'autres acides: formique, acétique, propionique, etc... La marche de l'intoxication acide serait la suivante: au début l'acide en excès s'empare de l'ammoniaque pour fournir un sel neutre qui s'élimine par les urines.

Mais si a un moment donné il n'y a plus assez d'ammoniaque pour saturer l'acide, celui-ci s'empare de la potasse et de la soude contenues dans les tissus, et la soustraction de ces bases indispensables à l'organisme, est le signal des accidents.

Dans un cas de coma diabétique, MM. Roque, Devic et Hugounenq ont constaté que le sang avait perdu la moitié de son alcalinité, que le sérum de ce sang était toxique au plus haut degré, mais que ramené à son alcalinité normale, il devenait trois fois, moins toxique, tout en le restant encore autant que le sérum d'urémique. La diminution de l'alcanité du sang n'est donc pas la seule cause de son hypertoxicité; c'est en facteur important; mais une part reste à la nature de l'acide. Dans le cas de MM. Roque, Devic et Hugounenq, on ne trouva d'acide oxybutyrique ni dans l'urine, ni dans le sang; on trouva un acide lévogyre comme lui, mais

qu'on ne put déterminer exactement, faute d'une quantité suffisante de sang à analyser. Ces observateurs en ont conclu que le coma diabétique est le résultat d'une combustion incomplète du glycose, le résidu de cette combustion au lieu d'être de l'acide carbonique et de l'eau comme à l'état normal, étant un acide (lactique, ou son homologue supérieur l'acide oxybutyrique, ou l'acide diatétique, ou l'acétone ou quelque autre encore inconnu), qui s'accumule dans le sang, en diminue l'alcalinité et de ce fait le rend déjà toxique, mais en outre agit par lui-même en tant que poison pour amener le développement de la toxémie.

« La diversité des opinions prouve, disait Lancereaux, que la condition pathogénique des accidents graves du diabète reste à déterminer, il peut se faire, que, dans le diabète grave, il se produise à côté de l'acétone et de ses dérivés, des principes beaucoup plus toxiques qui, à cause de leur faible quantité ou de leur nature aient échappé aux analyses. Un seul point paraît indiscutable, c'est que ces accidents sont le résultat d'une auto-intixication. »

Lancereaux ajoutait que le mot acétonemie peut être conservé sans inconvénient, à la condition de servir à désigner l'ensemble des complications survenants dans le cours du diabète et reconnaissants pour cause la rétention dans l'économie des produits toxiques, quels qu'ils soient, de même que le mot urémie n'indique pas un empoisonnement par l'urée, mais par toutes les substances excrémentitielles de l'urine que le rein n'élimine plus ». Hugounenq et Morel ont exposé, dans un rapport au congrès de médecine de Lyon (1912) ; la théorie de l'intoxication nerveuse par des corps azotés dérivés

du Métabolisme vicié des albumines et différents de l'urée. En 1913, Hugounenq, Morel et Froment ont publié un cas de coma diabétique où ils ont constaté la rétention de corps azotés non albumineux et différents de l'urée dans le sang et le liquide céphalo-rachidien: les résultats de leurs analyses montrent que les troubles de la nutrition ont porté non seulement sur le métabolisme des graisses, dont les corps cétoniques attestent la destruction anormale, et sur celui des hydrates de carbone, mais aussi sur l'utilisation des corps azotés.

Chauffard et Rendu ont pensé que la déshydratation dans certains cas pouvait jouer un rôle pathogénique. Aujourd'hui la presque unanimité des pathologistes considère l'acidose à la fois comme la cause et le meilleur signe du coma diabétique; elle peut être constatée plusieurs jours, plusieurs semaines ou plusieurs mois avant l'apparition du coma; c'est donc un état qu'il faut rechercher fréquemment chez tout diabétique surtout dans les formes consomptives.

L'acidose a été définie par Magnus-Levy:

« L'apparition dans l'organisme de substances acides non oxydées en quantités telles qu'elles dépassent de beaucoup celles que l'organisme normal fabrique ordinairement. Comme les actes vitaux se passent en milieu alcalin, l'acidification des humeurs devient une cause de troubles graves.

A l'état physiologique, dès qu'un acide se forme dans l'organisme ou y est introduit, il est neutralisé soit par les alcalis fixés que fournissent les aliments végétaux, soit quand ceux-ci sont insuffisants, par la formation de sels ammoniacaux, dont l'ammoniaque est empruntée aux acides aminés issus du métabolisme des

albuminoïdes (Walter, Hallerworden et Coranda). Aussi pour faire le diagnostic de l'acidose, on dose l'ammoniaque urinaire, plus son taux est élevé, plus l'acidose est forte, 1 gr. d'acide β oxybutyrique est saturé par 0 gr. 163 d'ammoniaque, 1 gr. d'ammoniaque peut saturer 6 gr. 12 d'acide oxybutyrique (Magnus-Lévy). On considère donc comme un signe d'acidose grave une excrétion d'ammoniaque supérieure à 3 grs.

Le dosage des acides aminés a été utilisé par certains auteurs, dont les uns considèrent leur excrétion exagérée comme un signe de diabète grave (Marcel Labbé et Bith), les autres n'y voient qu'un indice de trouble profond du foie. Rathéry conseille plutôt de rechercher le coefficient d'acidose de Lanzenberg, rapport étudié par Maillard.

$$\frac{\textit{Azote ammoniacal} + \textit{azote des acides aminés.}}{\textit{Azote de l'urée} + \textit{azote ammoniacal} + \textit{azote des acides aminés.}}$$

Le dosage de l'azote ammoniacal et de l'azote des acides aminés étant obtenu par la méthode au formol de Ronchèse.

Ce rapport est de 4,18 avec le régime lacté,
6,31 avec le régime mixte,
5,21 avec le régime végétarien,
10 à 17 dans le jeûne .

L'acidose peut exister sans doute en dehors du diabète: acidose alimentaire, si un sujet est privé de toute nourriture (jeûneurs de profession), ou uniquement

nourri de graisse et d'albumine, dans des cas d'inanition par vomissements incoercibles, dans l'insuffisance hépatique (M. Labbé). Mais si l'on a décrit quelques cas de comas diabètiques sans acidose (Kraus), l'acidose est un signe pathognomonique du coma diabétique.

Pourtant l'accord n'est pas unanime sur l'identification de l'acidose et du coma. L'Ecole allemande pense que toute acidification des humeurs, quel que soit l'acide, suffit à l'expliquer (Naunyn, Minkowsky, Magnus-Lévy) et si la médication alcaline échoue le plus souvent, c'est parce qu'il y a trop d'acide à saturer.

En France, Lépine, Hugounenq, Desgrez croient que l'acidose, témoin fidèle du coma, peut jouer un rôle dans sa pathogénie, mais non exclusif. Car, au point de vue clinique, le sérum d'un diabétique comateux ramené à l'alcalinité conserve encore une certaine toxicité et il est très rare que la médication alcaline guérisse le coma. Au point de vue expérimental, tous les acides ne sont pas toxiques au même degré, ne produisent pas les mêmes lésions, et sont toxiques alors même qu'ils sont saturés. Aussi Hugounenq et Morel pensent-ils que outre l'acidose, une part doit être réservée à la toxicité des substances azotées résultant du métabolisme exagéré ou anormal des matières protéiques.

D'ailleurs la pathogénie de l'acidose est encore très obscure. Si l'on a cru autrefois que les corps acétoniques dérivaient les uns des autres, l'acétone étant le corps le plus oxydé, on tend à admettre que l'acétone dérivait de l'acide diacétique, mais que, si à l'état normal l'acide β oxybutyrique dérive de l'acide diacétique dans le diabète grave, il peut être dédoublé en acide

diacétique. L'origine des corps acétoniques serait dans les graisses et les albuminoïdes, substances cétoplastiques. La fabrication s'en ferait dans les reins et les muscles. Le régime carné exclusif et l'autophagie sont donc des facteurs d'acidose. Au contraire, les hydrates de carbone sont des substances anticétoplastiques, et si l'acidose survient chez des hyperglycémiques, c'est que les diabétiques, assimilant très mal les hydrates de carbone, en sont en réalité privé. L'acidose découle-t-elle d'une surproduction ou d'une insuffisante destruction d'acides, la question n'est pas tranchée, mais on s'accorde à attribuer au foie un rôle capital, sinon exclusif dans l'acidose.

Quant au mécanisme de l'influence nuisible de l'acidose, elle a donné lieu à plusieurs hypothèses: déperdition d'aliments inutilisés, trouble général des manifestations vitales, lésions graves des organes glandulaires, toxicité des sels ammoniacaux formés en excès pour saturer l'excès d'acides.

Un désaccord règne encore sur la question de savoir si l'acidose du jeûne est distincte de l'acidose diabétique. Marcel Labbé, H. Labbé, H. Bith et F. Nepveux croient leur pathogénie distincte (Acad. de Méd. déc. 1922); on peut voir d'ailleurs se réaliser chez les diabétiques, les deux types d'acidose isolément ou simultanément. Contrairement à MM. Desgrez, Bierry et Rathéry, M. Labbé assimile l'acidose du jeûne à l'acidose par privation des hydrocarbonés; dans le jeûne absolu l'individu vit au dépens de ses propres tissus, c'est-à-dire au dépens des graisses principalement, puis des albuminoïdes et d'une petite quantité de glycogène qui subsiste dans les dépôts hépatique et

musculaire ou qui se réforme au dépens du métabolisme des albuminoïdes.

« Les acides organiques non cétoniques sont diminués chez les jeûneurs et augmentés chez les diabétiques. Donc le jeûne déclanche un trouble du métabolisme qui porte sur les acides gras du groupe cétonique et qui ne porte point sur les autres acides organiques, tandis que chez le diabétique le trouble du métabolisme porte sur les deux groupes de corps. »

Suivant Linossier, les corps acétoniques, produits intermédiaires du métabolisme des acides gras et de certains acides aminés, ne pouvant s'oxyder que combinés à un des termes intermédiaires de la glycolyse (Schaeffer), persistent inaltérés, quand celle-ci est supprimée et l'acidose se constitue ainsi dans le jeûne et dans le diabète par le même mécanisme.

Mais chez le jeûneur, si la fonction glycolytique reste intacte, la matière première, le sucre, fait défaut. Chez le diabétique le sucre abonde, mais la glycolyse est supprimée. Ainsi s'expliqueraient les différences signalées par M. Labbé entre l'acidose diabétique et celle du jeûne.

Si l'acidose diabétique est en général plus intense que celle du jeûne hydrocarboné. C'est que dans celui-ci le sujet n'est jamais entièrement privé du sucre. Il a à sa disposition le glycose provenant des albumines et de la glycérine des graisses qui ne disparaît pas même dans le jeûne absolu. Chez le diabétique au contraire, la fonction glycolytique peut être complètement supprimée. Il en est ainsi chez le chien dépancréaté.

Les hydrates de carbone qui font disparaître l'acidose chez le jeûneur, en lui restituant le glycose défi-

cient, ne peuvent évidemment agir de même chez le diabétique grave qui ne manque pas de sucre, mais ne peut l'assimiler.

Si le jeûne, qui produit l'acidose chez le sujet sain, l'améliore chez le diabétique, c'est au moins en partie, en supprimant l'apport des substances cétogènes et notamment des graisses.

Enfin, si l'acidose diabétique, au lieu d'être, comme chez le jeûneur, une cétose simple, se complique d'élimination d'acides gras, d'acides aminés, d'ammoniaque, c'est parce qu'elle se produit chez un malade complexe. Rien d'étonnant que des troubles dus au diabète se superposent aux troubles dus à la simple absence de glycolyse.

M. Labbé n'accepte pas cette explication qui ne s'applique pas aux acidoses observées dans certaines insuffisances hépatiques, dans certaines infections appendiculaires. La mauvaise combustion des corps cétoniques chez les diabétiques n'est pas due à l'absence d'hydrates de carbone. On ne peut admettre une explication univoque pour toutes les acidoses pas plus qu'une cause unique pour toutes les glycosuries.

LE ROLE DU REIN
AU COURS DU COMA DIABÉTIQUE

Il y a quelques années l'attention des observateurs fut attirée par le fait que dans certains cas de coma diabétique les malades présentaient outre les symptômes propres au dit coma, d'autres appartenant en propre au rein malade:

de l'oligurie, de l'albuminurie avec ou sans cylindres et quelquefois rétention d'urée.

Actuellement grâce aux examens de laboratoire il est possible de distinguer de façon certaine des comas diabétiques, sans lésions rénales d'aucunes sortes et répondant franchement au traitement par l'insuline, d'autres avec lésions rénales manifestes, se traduisant par oligurie, albuminurie, cylindrurie et rétention d'urée. Dans ces comas avec symptômes rénaux, le traitement insulinique bien qu'il fit disparaître l'acidose, diminua ou supprima la glycosurie et ramena la glycémie à un taux voisin de la normale, n'empêcha pas le malade de succomber non pas, malgré les apparences cliniques au coma diabétique mais bien souvent à une urémie surajoutée. Ainsi s'explique le mauvais pronostic reconnu par quelques auteurs au taux élevé de l'urée sanguine dans le coma diabétique. Les effets de l'insuline permettent de comprendre retrospective-

ment la signification des faits de coma diabétique où sont relatées des manifestations rénales : elles sont d'ailleurs fort nombreuses.

Il n'est pas inutile de préciser que dès 1868 Colin trouva une forte proportion d'urée sanguine post mortem chez un sujet ayant succombé au coma diabétique. Mais plus particulièrement sont à retenir les observations avec l'urée terminale, qui existent déjà en proportion appréciable. Tel le fait de Joslin, relatif à un diabétique de quatorze ans qui mourut avec des œdèmes généralisés, de l'hypertension artérielle et de l'anurie surajoutés à son hyperglycémie, sans que l'insuline et les alcalins vinssent à bout de son coma et quoique la diacéturie ait disparu: l'auteur conclut à de l'urémie.

Il y a lieu de citer également les travaux de l'école lyonnaise, qui ont mis en relief la retention azotée au cours du coma diabétique. Sans nous arrêter aux corps azotés autres que l'urée étudiés par Hugounenq et Morel, retenons l'observation de Devic et Contamin, qui ont dosé 1 gr. 58 d'urée sanguine chez un comateux diabétique et celle de Froment, Sedaillan et Chambon, qui en ont dosé 0 gr. 83 dans le sang et 0 gr. 94 dans le liquide céphalo-rachidien.

Chabanier et ses collaborateurs expriment une opinion fort nette: « Signalons une déchéance aiguë des reins, une véritable néphrite aiguë au sens fonctionnel du mot, caractérisée par une élévation de l'azotémie contrastant avec un abaissement de la concentration de l'urée dans l'urine, néphrite que nous avons constamment observée dans les comas diabétiques que nous avons eu l'occasion d'étudier. »

John Henry publie un cas de coma diabétique traité avec succès par l'insuline; les jours suivants il note de l'oligurie, une augmentation de l'urée sanguine et une diminution de l'excrétion de la phénolsulfonephtaléine. Clarke Begg établit une division dans les comas diabétiques. Il oppose le type ordinaire acidosique avec ses caractères sanguins et urinaires classiques, à un autre type spécifié par de la glycémie et de l'azotémie, par de l'albuminurie et de l'oligurie ou de l'anurie, par peu d'acidose urinaire, par l'absence enfin de soif d'air et d'odeur acétonique de l'haleine.

Il n'ose dire si ce second type représente une forme spéciale de coma diabétique, d'autant que le tableau ne se dessine nettement qu'à partir du moment où disparaît l'acidose du diabète. Il observe enfin à l'autopsie des lésions rénales importantes qu'il invoque comme cause de mort.

Payne et Poulton avancent que dans le coma diabétique l'élément rénal est plus fréquent qu'on ne le dit communément; il est parfois assez marqué pour imprimer à l'ensemble l'allure d'un coma urémique. Ils insistent sur l'albuminurie, l'oligurie et l'azotémie; ils ont vu survenir la mort malgré un traitement insulinique, avec des urémies de 1 gr. à 1 gr. 98; ils signalent une élévation de la tension et des altérations rétiniennes; pour eux le rein du coma diabétique ne concentre pas les corps cétoniques au même degré que le rein normal, son insuffisance joue un rôle primordial dans la mort au cours de ce coma, ainsi qu'il ressort des nombreux cas qu'ils ont réunis dans la littérature.

Warburg rapporte quatre cas personnels de coma

diabétique avec insuffisance rénale. Il a rassemblé des documents analogues en remontant jusqu'à 1844. Nous retiendrons que bien avant l'usage de l'insuline, l'absence de sucre et de corps cétoniques urinaires fut notée au moment de la mort, contrastant avec l'oligurie, l'albuminurie et le taux élevé de l'urée sanguine.

Warburg apporte la preuve anatomique de l'intervention rénale: il a trouvé à l'autopsie de deux de ses malades des lésions de néphrite, d'autant plus intéressantes que durant la vie il y avait un Küssmaul typique. Ses 2 autres malades ont guéri; chez eux comme dans un cas de Rahloff, l'urée sanguine, élevée au cours du coma, s'était abaissée avec la guérison.

De cette donnée rapprochons une observation de Chabrol et Jomier qui proclament également les dangers de la rétention azotée. Leur malade, au coma depuis huit heures, fut tiré d'affaire par l'insuline en émettant 700 grs. d'urine. Durant le coma l'urée sanguine était à 1 gr. 20 et 1 gr. 25; après la crise urinaire, elle tomba à 0 gr. 75.

Ehrmann et Jacoby ont vu des comateux diabétiques succombé malgré l'insuline à des hémorragies. Ils incriminent le médicament. Mais de l'analyse clinique (convulsion, cytologie urinaire ; albuminurie, douleurs en barre) biologique (dosage sanguin), anatomo-pathologique (néphrite parenchymateuse). Il résulte que les reins réclament une part importante, sinon décisive, dans le déterminisme des accidents terminaux.

Ces différents exemples s'accordent pour témoigner que chez les comateux diabétiques les symptômes rénaux, offrent aujourd'hui un intérêt croissant. Nous

ne voulons pas dire, comme on y a eu trop de tendance, que dans le coma diabétique la mort par le rein est la règle; loin de nous cette pensée. Il nous apparaît par contre que pour être sauvé par l'insuline, le malade doit non seulement échapper aux dangers de l'acidose, mais encore demeurer à l'abri des complications rénales. C'est dans ce sens que l'augmentation de l'urée sanguine se manifeste chez lui comme particulièrement grave. La mort survient même, fait intéressant, avant qu'elle n'ait atteint des taux élevés, dans toutes les observations que nous connaissons elle demeurait au-dessous de 2 grammes.

Les faits ci-dessus, joints aux nôtres, suffisent à montrer que l'avènement de l'insuline, qui jugule l'intoxication acidosique a laissé ouverte la question de l'intervention des reins chez les diabétiques et qu'elle lui a même conféré une acuité nouvelle.

Il est délicat de déterminer pour quelles raisons le coma diabétique se complique d'accidents rénaux et pour quelles raisons elle le fait avec tant de rapidité. Il serait possible, à s'en rapporter à la filiation des faits, d'incriminer l'action de l'insuline sur les reins. Mais les observations du passé sont là pour nous apprendre qu'avant l'nsuline les choses ne se présentaient pas différemment; l'insuline a depuis lors permis, en suspendant le facteur diabétique, de mettre à jour le facteur rénal.

En neutralisant l'acidose chez un diabétique par l'insuline, non seulement le coma disparaît, mais on guérit, au moins temporairement, l'intoxication en cause. C'est que l'acidose diabétique résulte d'un trouble du métabolisme des graisses, des albuminoïdes.

Si ce trouble augmente progressivement, si la quantité des acides s'accroît, s'ils empruntent aux carbonates du sang pour s'éliminer par le rein des quantités de sodium telles que la réserve alcaline s'épuise, l'acidose va apparaître, et elle sera une acidose par vice de formation. Voilà pourquoi l'insuline, en modifiant le trouble général de la nutrition qui engendre cette acidose, la supprime. Tandis que l'acidose rénale qui n'a ni la même origine, ni la même signification que l'acidose diabétique, est la conséquence d'une déficience rénale.

Le rein est dans ce cas incapable de débarasser l'organisme des acides en excès et ne peut plus assurer la régulation de l'équilibre acide-base du sang en éliminant les acides en excès et en retenant une grande partie des bases, du sang. C'est ce qu'il fait normalement.

Des recherches de Blum et Delaville, il ressort que la cause de l'acidose résiderait dans la disproportion entre le chlore en excès et le sodium en déficit. L'acidose rénale ne s'accompagne pas d'ammoniurie, à l'encontre de l'acidose diabétique qui en présente toujours et est en rapport avec le taux de l'acidose, si bien qu'avant la détermination de la réserve alcaline; elle pouvait servir à déterminer l'imminence des accidents acidosiques du coma diabétique.

Il est légitime de dire que l'acidose rénale est une acidose par vice d'élimination.

Grâce à l'utilisation de l'insuline nous pouvons constater que l'urée sanguine peut s'élever après qu'a cédé l'intoxication acide. Aussi bien Merklen, Ambard et leurs collaborateurs (loco citato) ont-ils expliqué que

l'acidose est par elle-même dangereuse pour les reins, nous appuyant d'une part sur les expériences de Mayer, Rathéry et Schaeffer, relatives à l'action nocive pour le foie et les reins des acides butyrique et oxybutyrique, de l'autre sur l'évolution clinique et biologique à laquelle notre observation nous avait permis d'assister. Nous insistons sur la rapidité avec laquelle l'acidose est capable de créer les lésions rénales et sur la survivance de celles-ci à la disparition de l'acidose diabétique.

Nous voulons aujourd'hui surtout souligner le côté pratique. Le pronostic de coma diabétique traité par l'insuline ne dépend pas seulement de la marche de la glycémie et des corps cétoniques. Pour être complet il doit porter aussi sur l'état rénal et s'étayer à cet effet sur quatre éléments: oligurie et anurie, albuminurie progressive, cylindrurie et élévation de l'urée sanguine. Celle-ci demande notamment à être dosée à intervalles rapprochés. Un coma diabétique peut faire place à un coma urémique avec oligurie ou anurie; dès lors la situation n'est pas moins grave qu'en cas de coma diabétique, par suite de l'insuffisance rénale aiguë qui vite et d'emblée, vient occuper le premier plan.

La détermination de l'urée sanguine en série chez les comateux diabétiques offre la même utilité, que celles de la glycémie et de l'acidose, une urée sanguine qui s'élève, comporte un mauvais pronostic, une urée sanguine qui s'abaisse, permet de voir les choses sous un angle plus favorable.

Evolution des cas de coma diabétiques compliqués de lésions rénales.

A.

CAS FAVORABLEMENT INFLUENCÉS PAR L'INSULINE

CHABANIER, C. LOBO-ONELL, M. LEBERT et E. GROVE.

Coma diabétique confirmé.

M. Le . . . ., 63 ans. Le début du diabète remontait à 6 mois environ, la malade éprouvait vers cette époque une soif intense, et ses proches observèrent qu'elle montait chaque soir dans sa chambre un broc d'eau qu'elle absorbait pendant la nuit. En même temps les forces déclinaient, la malade maigrissait. Les choses empirant, elle consentit à voir un médecin en mai 1923. Celui-ci demanda une analyse d'urine qui montra la présence de 44 gr. 68 de sucre par litre d'urine avec un volume d'urine qui n'a pu être précisé, mais semble avoir été compris entre 3 et 4 litres. Vers le milieu de mai la malade se rendit à Herblay pour s'y reposer. Quelques jours après éclatait un erysipèle de la face qui évolua sans grande fièvre et guérit au bout d'une dizaine de jours. Cependant la malade demeurait faible avec une langue saburrale et sèche, une constipation opiniâtre un état d'agitation nocturne et de prostration diurne.

La température oscillait autour de 37°.

Le 1er juin on fait une recherche de corps cétoniques qui fut négative.

Le 8 juin, la malade commence à présenter de la somnolence qui devait aller en s'accentuant. L'appétit était presque nul.

Le 14 juin la malade se trouve dans un état précomateux, très affaiblie et est à demi-consciente, elle ne peut s'asseoir d'elle-même sur son lit et quand on l'assoie laisse rouler la tête sur ses épaules comme qulqu'un qui s'endort. La respiration est plutôt ralentie (12 respirations par minute) avec ébauches de Kussmaul. Le cœur est bon. L'examen des poumons ne révèle rien d'anormal. Les urines contiennent avec abondance des corps cétoniques. Dans la soirée la malade recevait une injection sous-cutanée de 1 cm³ d'une préparation commerciale d'insuline.

Le 15 juin la somnolence va en s'accentuant. La malade répond vaguement et avec incohérence aux questions qu'on lui pose. Elle est à peine présente. On fait dans la journée 2 cm³ de la même préparation.

Le 16 juin au matin, le Docteur Pausier d'Herblay trouve la malade au coma complet; l'inconscience est totale, la motilité et la sensibilité sont nulles. La malade va être sondée et on va lui prendre du sang sans qu'elle réagisse le moins du monde. Il existe de l'hypotonicité des globes oculaires. La malade présente une dyspnée intense (37 respirations à la minute). La respiration est pénible entrecoupée de soupirs profonds. La température qui était normale s'est élevée quelque peu 38,2°, cette élévation paraît en rapport avec l'existence d'une escharre sacrée apparue dans la soirée de la veille.

La malade est examinée à 3½ heures de l'après-midi; elle est dans le même état que le matin.

La détermination de la constante uréo-secrétoire donne les résultats suivants:

Azotémie	0,683
Constante uréo-secrétoire . . .	0,340

Il existe donc chez cette malade une diminution marquée de la fonction rénale.

C'est un fait que nous avons d'ailleurs observé chez tous les diabétiques comateux, que nous avons eu l'occasion d'examiner, et qui montre combien d'éléments complexes sont réunis dans le syndrome appelé coma diabétique. Par ailleurs la glycémie est de 3 gr. 40 avec un débit glycogénique ramené en 24 heures égale à 33 gr. 40. L'acétonurie est égale à 0 gr. 670.

A 4 h. 45 première injection sous la peau de 5 unités de l'insuline que nous préparons. Jusqu'à nouvelle indication, la malade recevra ainsi toutes les trois heures une injection de 5 unités sous la peau. La malade ne pouvant rien ingérer, on lui administre du glucose par voie sous-cutanée 120 gr. de glucose sont ainsi injectés.

A 10½ heures du soir même état. Les urines obtenues par sondage corespondent à un volume ramené à 24 heures de 0,396 litres. Elles contiennent 96 gr. 79 de glucose par litre soit un débit ramené en 24 heures de 38 gr. 4.

Les urines renfermaient 0 gr. 142 de corps cétoniques. La concentration d'urée au litre est de 12 gr. 20.

Le 17 juin au matin, début de réveil, la dyspnée est presque nulle. La malade peut boire. Elle va prendre jusqu'à nouvelle indication 100 gr. de sucre dissous dans de l'eau par 24 heures et du champagne.

A 10 heures du matin:

Glycémie: 3 gr. 89. Azotémie 0 gr. 64. Température: 37°, pouls 112 mieux frappé.

Les urines contiennent 92 gr. 45 par mille de glucose et de 12 gr. 71 par mille d'urée. L'acétonurie est devenue nulle.

A 10 heures 30, injection intra-veineuse de 2 unités d'insuline poussée très lentement. Aucune réaction.

A 11 heures 15, soit ¾ heure après cette injection, la malade ouvre les yeux avec un regard conscient et nomme les personnes qui l'entourent.

A 5½ heures de l'après-midi, température: 36,7°, pouls régulier.

A 10 heures, réveil plus marqué: la malade parle, répond aux questions et demande à boire et à manger. Le volume

urinaire ramené à 24 heures est égale à 1,090 litre. Glucose pour mille: 85,9.

Débit glycosique ramené à 24 heures: 93 gr. 63.

Urée pour mille: 11,86. Débit uréique ramené à 24 heures: 11 gr. 90. L'acétonurie est nulle. On injecte 2½ unités d'insuline dans la veine très lentement (aucune réaction). Pendant la soirée, la malade complètement réveillée ne cesse de converser avec ses proches.

Le 18 juin 1923, le réveil est complet. La conscience, la motilité et la sensibilité ont reparu en totalité. Le tonus des globes oculaires est redevenu normal. La malade n'éprouve aucune douleur; pas de céphalée. Les urines de la nuit contiennent 30 gr. 31 pour mille de glucose et 12 gr. 35 pour mille d'urée. L'acétonurie est toujours nulle.

Glycémie à 10 heures du matin: 2 gr. 44

Azétomie . . . . . 0 gr. 68

Les urines émises à 10½ heures du matin contiennent 43 gr. pour mille de glucose et 14 gr. 12 d'urée.

Température: 36,8°; pouls: 80.

A 10 heures 35, injection intra-veineuse de 3 unités d'insuline. Cette injection a été poussée un peu rapidement, aussitôt après l'injection, la malade présente une vive coloration de la face et une augmentation du réflexe oculo-cardiaque sans aucun autre trouble apparent.

A 3 heures 30 de l'après-midi, le réveil continue: la malade prend son verre, boit seule et s'asseoit dans son lit. Injection intra-veineuse de 2 unités d'insuline sans aucune réaction. L'urine émise à 3 heures 30 contiennent 30 gr. 49 de glucose au litre et 12 gr. 73 d'urée.

19 juin 1923, même état de réveil, mais la malade est plus déprimée. Les urines de la nuit contiennent 11 gr. 24 de glucose par litre et 15 gr. 88 d'urée.

A 10 heures du matin Glycémie 1 gr. 58.

Azotémie 0 gr. 761.

A 10 heures 15, injection intra-veineuse de 3 unités d'insuline sans aucune réaction.

20 juin 1923, l'état de fatigue demeure le même, le pouls est à 92 bien frappé.

Les urines du matin contiennent 13,90 de glucose et 23,60 d'urée par litre. La glycémie à 10 heures du matin est égale à 1 gr. 09. L'azotémie est 0 gr. 693.

Afin d'aider la malade à surmonter son état de fatigue, on lui fait, à dater de ce jour, 3 piqûres d'huile camphrée par jour, 2 centigrammes de spartéine et un milligramme de strychnine.

21 juin 1923, état général nettement meilleur. L'escharre sacrée est très améliorée.

A 10 heures ½ : Glycémie: 2 gr. 76.
Azotémie: 0 gr. 38.

Les urines de 24 heures contiennent 23 gr. 49 pour mille de glucose avec un débit de 27 gr. en 24 heures.

La concentration en urée est de 17 gr. 52. L'acétonurie est nulle. On réduit les injections d'insuline, une seule injection intra-veineuse et 4 sous-cutanées.

22 juin 1923, l'amélioration de l'état général est très nette encore. La nuit a été très bonne, l'escharre est en bonne voie de réparation. Le pouls est à 90 régulier bien frappé. La température est 37,3°. Jusqu'à ce jour l'alimentation a consisté seulement en champagne et en sucre à la dose indiquée plus haut. On ajoute 500 gr. de lait, du bouillon des légumes verts, des jaunes d'œufs dans du porto. La médication stimulante est continuée.

A 9 heures ½ du matin: Glycémie: 3 gr. 45.
Azotémie: 0 gr. 282.

La glycosurie par 24 heures est de 33 gr. La concentration de l'urine en urée est de 11 gr. 47. Une seule injection intra-veineuse d'insuline de 2 unités ½ et 4 sous-cutanées.

23 juin 1923, l'amélioration persiste. Température: 36,8°; pouls, 84. Même alimentation que la veille, même médication.

A 10 heures ½ du matin: Glycémie: 2 gr. 69.
Azotémie: 0 gr. 223.

Urines des 24 heures: vol. 1 litre 223
Glucose pour mille . . . 45,55
Glucose en 24 heures . . 70,60
Urée pour mille 8,32

24 juin 1923, l'état général est excellent. Température: 37,5°. Alimentation: Tapioca 25 gr.; cerises 100 gr.; 2 œufs dans du porto; 1 litre de lait; 500 gr. de bouillon des légumes; 100 gr. de sucre.

A 10 heures du matin, l'azotémie est de 0 gr. 212. La constante uréo-secrétoire est égale à 0,087. Il y a donc une amélioration considérable de l'altération fonctionnelle des reins qui existait durant le coma.

La glycémie est de 3 gr. 31. L'acétonurie est toujours nulle.

25 juin 1923, même état, œdème léger des mains et des pieds. Température: 37°; pouls, 88; 20 respirations par minute.

Urines de 24 heures: vol. .	1 litre 26
Glucose pour mille . . .	49,28
Urée pour mille	5,29

27 juin, la malade a le matin un grand frisson, intense, prolongé, suivi d'une ascension de température à 40,5°. La face est vultueuse, la langue sèche, il existe une dyspnée intense; 60 respirations par minute; pouls 170, faible.

A l'auscultation, submatité avec obscurité respiratoire dans les ⅔ Inf. du poumon droit, souffle de caractère tubaire.

Les urines de la nuit contiennent 2 gr. 60 de glucose au litre, la glycémie est de 2 gr. 23. L'azotémie est égale à 0,223. L'acéturie est toujours nulle.

28 juin 1923, mort à 6 heures du matin.

Cette observation est un exemple frappant de l'action de l'insuline, sous l'influence de cette médication; l'acétonurie a disparu en 24 heures, le coma a été dissipé et la glycémie ainsi que l'acétonurie ont diminué malgré l'injection de quantités abondantes d'hydrocarbonés. Le syndrome coma s'est accompagné d'une néphrite au sens fonctionnel du mot qui s'est facilement réparée. La partie paraissait gagnée quand s'est déclanché la pneumonie qui en 24 heures a emporté la malade.

OBSERVATION.

Mme J..., 30 ans, diabétique depuis environ 5 ans. Vers cette époque elle commença à éprouver une soif intense, tandis que s'installait une sensation de fatigue qui est allée depuis en progressant. Mais c'est surtout depuis 2 ans que l'état général s'est altéré, l'asthénie est devenue de plus en plus marquée, l'amaigrissement allait en progressant. Depuis cette époque, la malade, aux dires de ses proches, aurait perdu environ 30 kg. Ce qui est certain, c'est qu'actuellement la malade est dans un état vraiment squelettique: grande femme, elle pèse habillée 38 kg. et est dans un état d'asthénie tel qu'elle peut à peine se tenir sur ses jambes. De plus, depuis environ 3 mois, s'est installé une toux opiniâtre; à l'examen on trouve actuellement des signes de ramollissement des sommets et les crachats contiennent de nombreux bacilles sans présenter toutefois de température.

La première analyse date du 23 avril 1922; elle revela la présence de 72 gr. de glucose en 24 heures. Depuis la malade a été soumise à un régime de restriction très sévère et cependant le 24 mai 1922 la glycosurie passait à 185 gr.

Le 22 janvier 1923, elle était de 161 gr. L'état général s'altérant d'une manière alarmante, la malade se décide à consulter M. Félix Ramond qui, devant l'état de dénutrition profonde de la malade et le degré d'acétonurie qu'elle présente, conseilla un traitement par l'insuline. La malade entra dans ce but le 12 juin 1923 dans le service de M. Lucoro à Necker où elle fut soumise à un régime comportant 110 gr. d'hydrocarbonés, 80 gr. de graisses et 60 gr. de protéiques. A ce régime, elle éléminait environ 100 gr. de glucose en 24 heures et de 3 à 5 gr. de corps cétoniques.

Le 17 juin, la malade éprouva une sensation de fatigue plus marquée avec une anorexie totale et elle ne mangea presque pas. Dans la soirée elle éprouva un malaise plus marqué avec sensation d'ébriété et nausées. La nuit insomnie complète.

Le 18 juin, au matin, la malade est encore plus fatiguée que la veille et refuse toute nourriture.

Les urines des 24 heures renferment 95 gr. de sucre et 3 gr. 6 de corps cétoniques. Tendance à la somnolence dans la journée avec sensation d'opression. La température du matin est abaissée: 36,2°; le soir: 36,8°.

Le 19 juin, les urines des 24 heures contiennent 54 gr. 9 de glucose et 2 gr. 39 de corps cétonique.

Au matin, la malade très dyspnéique est dans un état sub-comateux qui va en progressant.

A 11 heures du matin, la malade entre en coma complet avec dyspnée intense du type Küssmaul. Pouls rapide et faible. Température: 36,3°. On fait alors une prise de sang:

Glycémie	3 gr. 98
Azotémie	0 gr. 56

On fait une injection intra-veineuse de 2 de nos unités d'insuline.

Injection sous-cutanée de 5 centigrammes de spartéine et de 5 cm³ d'huile camphrée.

Aussitôt après cette piqûre on fait ingérer à la malade du champagne sucré et dès lors la malade va durant les premières 24 heures, ingérer environ 400 gr. de sucre. De plus, on institue un traitement par l'insuline à raison de 5 piqûres de 5 unités par 24 heures.

A 2 heures 15, même état, pouls 128.

A 3 heures 35, seconde injection intra-veineuse de 2 unités d'insuline. Pouls 112.

A 3 heures 50 les urines obtenues par sondage contiennent 41 gr. pour mille de glucose, 11 gr. 09 pour mille d'urée et ne contiennent plus que 0 gr. 58 de corps cétoniques.

A 4 heures, l'état de coma est aussi prononcé.

A 9 heures 15, début de reveil: battements des paupières, sensibilité légère à la piqûre. Température: 36,6°.

Les urines obtenues par sondage contiennent 76 pour mille de glucose et l'acétonurie est tombée à 0 gr. 257.

Injection de 10 cm³ d'huile camphrée.

Le 20 juin, la malade est complètement reveillée, la dyspnée a totalement disparu. La malade éprouve seulement une sensation de faiblesse intense. La température du matin est 36,6°. Pouls meilleur.

Les urines de la nuit contiennent 80,8 de glucose par litre et l'acétonurie est devenue nulle.

La malade reçoit 3 injections sous-cutanées d'insuline de 5 unités et de 2 injections intra-veineuses, chacune de deux unités.

L'ingestion du sucre est maintenue à environ 300 gr. Continuation de l'huile camphrée. Température du soir: 36°.

Le 21 juin, l'état d'asthénie existe encore, mais un peu moins marqué. Etat général est meilleur et la malade s'assied d'elle-même dans son lit. Température du matin: 35,4°.

Glycémie à 10 heures du matin: 6,34; l'acétonurie toujours nulle.

La malade continue à ingérer du sucre. On y ajoute du bouillon de légumes et un jaune d'œuf dans du porto.

On fait en plus des injections sous-cutanées, deux injections intra-veineuses de 2,5 unités chacune. Température du soir: 36,7°.

Le 22 juin, amélioration marquée de l'état général, sensation de bien-être. Les urines de 24 heures contiennent 46 gr. 60 de glucose, l'acétonurie est nulle. Même nombre de piqûres d'insuline. Température du soir: 38,3°.

Le 23 juin l'amélioration de l'état général va en s'accentuant. Température du soir: 38,2°.

Le 24 juin, les urines contiennent 61 gr. de glucose. Même régime de piqûres, acétonurie nulle.

Alimentation: 50 gr. de sucre; 200 gr. de pommes de terre; 4 jaunes d'œufs; champagne. Température du matin: 38,2°; température du soir: 38,7°.

Le 25 juin l'état général continue à s'améliorer malgré l'ascension de la température. Température du matin: 39,6°; température du soir: 38°. Les urines de 24 heures contiennent 32 gr. 42 de glucose, l'acétonurie est toujours nulle. Même régime de piqûres. Même alimentation que la veille. La malade se plaint de la faim.

Le 26 juin, persistance d'un bon état général, la malade se sent plus forte, et paraît avoir engraissé.

La température est plus basse: 35,8° matin et soir.

Les urines de 24 heures contiennent seulement 4 gr. 66 de glucose, acétonurie nulle. Même régime de piqûres et même alimentation que la veille.

Le 27 juin la température demeure au même niveau que la veille, les urines des 24 heures contiennent 17 gr. 78 de glucose, acétonurie nulle.

Alimentations: 150 gr. de viande, 200 gr. de pommes de terre, 2 œufs, 25 gr. de sucre, 100 gr. de légumes verts, 60 gr. de beurre.

On fait seulement 2 injections de 5 unités d'insuline aussitôt avant chacun des deux principaux repas.

Le 28 juin, état vraiment remarquable, la malade se sent dans un état où depuis longtemps elle ne s'est jamais trouvé. La glycosurie est de 6 gr. 62, malgré la restitution de graisses et de protéiques dans la ration. Les urines ne contiennent pas d'acétone. La température est inférieure à 38°.

OBSERVATION.

Mme A..., 36 ans, diabétique du type maigre présentant une gangrène humide de la jambe gauche avec forte acétonurie.

Vers le 13 décembre 1921, elle commença à présenter une tendance à la somnolence.

Le 14 décembre, à un régime comportant exclusivement 2 litres de lait, elle présentait une glycosurie de 121 gr. en 24 heures et une acétonurie de 0 gr. 40 en 24 heures (corps cétoniques) et de 0,15 (corps cétogènes), glycémie 4 gr. 54.

Le 15 décembre, état général plus altéré: les urines des 24 heures contiennent:

0,45 de corps cétoniques,
0,14 de corps cétogènes;

afin de combattre l'acétonurie, on ajoute au lait 200 gr. de confitures.

Le 17 décembre: glycémie 5 gr. 84, azotémie 0 gr. 70, même état, même régime.

Le 18 décembre, tendance à la somnolence marquée, respiration pénible, sensation de tête lourde, même régime.

Le 19 décembre, troubles plus marqués, état de précoma net avec phases de somnolence prolongée. Dyspnée marquée du type Kussmaul; pouls un peu faible.

Glycémie	4 gr. 85
Azotémie	1 gr. 10

Les urines des 24 heures renferment:

270 gr. 00 de glucose
0 gr. 80 de corps cétoniques
0 gr. 25 de corps cétogènes
41 gr. 00 d'urée au litre.

A 12 heures 30, on fait une injection intra-veineuse de 450 gr. de sérum glucose à 300 par mille. A 1 heure ½ de l'après-midi reveil complet de la malade dont la tendance à la somnolence a complètement disparue. L'acétonurie ramenée en 24 heures a nettement diminuée.

Corps cétoniques	0 gr. 075
Corps cétogènes	0 gr. 012
A 2 heures la glycémie atteint	8 gr. 98
Azotémie	1 gr. 10

A 3 heures l'acétonurie ramenée à 24 heures augmente.

Corps cétoniques	0 gr. 250
Corps cétogènes	0 gr. 040

Le taux d'urée diminue, bien que le volume urinaire ait tendance à baisser: 4 gr. 8 par mille. Cette chute de la concentration uréique contrastant avec la tendance de l'azotémie à s'élever établit l'existence d'une déchéance aiguë du rein. En même temps, l'état général s'est à nouveau altéré; à 4 heures la malade est en coma complet.

Extrémités profondes, dyspnée intense.

A 4 heures 05, glycémie 11 gr. 68 pour mille; de 4 heures 05 à 4 heures 30, injection intra-veineuse de 500 gr. de sérum glucosé à 300 pour mille.

A 5 heures, la malade est à nouveau réveillée, la conscience est partiellement revenue; la malade comprend les questions qui lui sont posées et répond avec assez de difficulté. Le pouls est meilleur, la dyspnée est moins marquée.

Glycémie	13 gr. 36
Azotémie	1 gr. 40

Les urines contiennent 86 gr. de glucose pour mille et seulement 3 gr. d'urée pour mille. Les corps cétoniques ramenés à 24 heures sont de 0 gr. 23; les corps cétogènes: 0 gr. 04.

Mort brusquement à 7 heures 15 du soir.

WARBURG, ERIK.

Cas de coma diabétique avec urémie.

Homme de 57 ans, ouvrier de brasserie, ayant souffert pendant deux mois d'un panaris tendineux, amené dans le coma. Glycosurie importante, pas de corps cétonique, glycémie importante, réduite à la normale par un traitement diététique et insulinique, la diurèse, d'abord faible, augmente dans une semaine à 600 cm³, puis à un litre et plus.

Jamais de corps cétoniques.

Urée dans le sang . . .	0 gr. 485 p. 1000
Urée dans l'urine . . .	15 gr. 4
K Ambard	0,23

Phénolphtaléine 41 p. 100 dans une heure après 6 milligr.: intra-veineuse.

Tension artérielle = 160 mm.

L'affection rénale est améliorée par le traitement insulinique.

JOHN HENRY.

Coma diabétique compliqué de rétention d'urine.

Dans un cas de coma diabétique traité avec succès par l'insuline, il exista pendant les jours suivants, une insuffisance

de la fonction rénale (oligurie augmentation de l'urée sanguine, diminution de l'excrétion du rouge).

Il a été guéri par l'insuline.

CHABROL et JOMIER.

Leur malade en coma depuis huit heures, fut tiré d'affaire par l'insuline en émettant 700 gr. d'urine. Durant le coma, l'urée sanguine était à 1 gr. 20 et 1 gr. 25; après la crise urinaire, elle tomba à 0 gr. 75. La rétention azotée a été améliorée par l'insuline.

Dans la Société Médicale des Hôpitaux, Lyon, 1923, nous avons relevé l'observation de Devic et Contamin, et celle de Froment et Sédaillon.

Les dits malades ont vu leur cas favorablement influencés par l'insuline malgré leur lésion rénale.

Clarke Begg, Payne et Poulon dans le Lancet 1924-1925 ont publié plusieurs cas de coma diabétique avec lésions rénales manifestes et où l'insuline d'après ces 2 auteurs, a sauvé la vie de leurs malades.

B.

CAS OU L'INSULINE N'A EU AUCUN EFFET SUR LES LÉSIONS RÉNALES

IMPORTANCE DU DOSAGE DE L'URÉE SANGUINE DANS LE COMA DIABETIQUE

La mort par coma urémique

Par MM. Pr. Merklen, M. Wolf et P. Bicart

A propos de l'observation ci-jointe, nous désirons attirer à nouveau l'attention sur des manifestations rénales qui surviennent au cours du coma diabétique.

Une femme de 20 ans, qui semble avoir présenté depuis quelques temps de la polyphagie, de la polydipsie et de la polyurie, se trouva brusquement mal le 22 octobre dernier et perdit connaissance; elle aurait souffert à ce moment de douleurs abdominales. Elle est amenée à l'hôpital durant la nuit, subcomateuse et apyrétique. La respiration type Kussmaul est si nette que l'on pense d'emblée au diagnostic de coma diabétique, confirmé par une certaine odeur de pomme de reinette de l'haleine et par une forte glycosurie. Abolition des réflexes rotuliens; réflexe contra-latéral vif au pincement de chaque cuisse; réflexe cutané plantaire indifférent des deux côtés.

Injection immédiate de 120 unités, témoigne de quelque lucidité et se plaint d'une violente céphalée, la respiration de Kussmaul est moins pure, l'odeur d'acétone assez prononcée. Peu de signes objectifs. Séchersse de la langue et des lèvres, douleurs à la palpation des deux flancs, bruits du cœur sourds, mais réguliers, tension 100-50 au R. R., même état des réflexes que la veille avec cette nuance qu'un Babinski qui s'ébauche à gauche; écoulement vaginal jaune sale avec culture pure de diplocoques à Gram négatif, rétention d'urine.

Le sondage de la vessie ne ramène que 200 cm³ environ d'urines troubles, albumineuses, avec dans le dépôt des cylindres épithéliaux, granuleux et graisseux, des leucocytes et des cellules épithéliales.

Cette urine contient:

Sucre	2 gr. 20 par litre
Acétone	0 gr. 502 » »
Acide β oxybutyrique. .	Présence.

Le sang renferme:

Sucre	5 gr. 30 par litre
Urée	1 gr. 30 » »
Acide urique	0 gr. 031 » »
Hématies	5.000.000 par mm³
Leucocytes	18.000 » »
Hémoglobine	75 par 10(

On injecte à 9 heures 100 unités d'endopancrine, à 12 h. 40 unités.

24 octobre, toujours mauvais état général. Le pouls est plus petit et faiblement frappé; il bat à 120.

Le volume des urines, encore en rétention, ne dépasse pas 100 cm³ depuis la veille. On y relève les modifications suivantes:

Sucre	0.
Acétone	Traces.
Acide β oxybutyrique . .	Traces.
Albumine	En augmentation.
Dépôt	Comme plus haut.

De son côté le sang donne:

Sucre . . . . . 1 gr. 20 par litre.
Urée . . . . . 1 gr. 33 » »

On a injecté du 23 à 17 heures jusqu'au 24 à 16 heures 40 unités d'insuline d'heure en heure, de façon pour ainsi dire régulière, soit en tout 420 unités.

L'état général baisse de plus en plus. La tension artérielle descend à 55-30.

L'anurie s'accuse et tend à devenir complète.

Le marie de la malade exige que sa femme soit ramenée chez elle dans la soirée. La mort survient quelques heures après le départ de l'hôpital.

En résumé: coma diabétique où le *traitement insulinique a fait baisser la glycémie* de 5 gr. 30 à 1 gr. 20, a fait disparaître la glycosurie, a fortement diminué l'acidose.

Mais, en même temps, oligurie progressive avec albuminurie qui s'accroît, avec nombreux cylindres dans le dépôt, *avec urée sanguine s'élevant à 1 gr. et 1 gr. 33.* L'état général est de plus en plus touché; la malade succombe au milieu de manifestations rénales à marche rapide, contrastant avec l'amélioration des symptômes diabétiques. Sa mort est due en réalité à une néphrite aiguë, oligurique et azotémique.

Professeur Ambard, Professeur Merklen, Schmid, Wolff et Arnovljevitch.

L'observation concerne une femme enceinte de huit mois et atteinte de diabète grave. Elle succomba quelques heures après avoir accouché d'un enfant qui survécu environ vingt-trois heures et que nous avons tout lieu de supposer avoir été frappé lui-même de diabète congénital.

La femme Kov...., âgée de 35 ans, est amenée dans notre service au huitième mois de sa huitième grossesse, le 22 juin 1924, pour diabète grave.

Dans ses antécédents personnels rien de saillant, sauf des

grossesses antérieures qui peuvent évoquer l'idée d'une syphilis, que rien d'autre, toutefois ne vient confirmer.

Première grossesse: enfant mort né;
deuxième grossesse: enfant bien portant âgé de 13 ans;
troisième grossesse: enfant mort à l'âge d'un an;
quatrième grossesse: gémellaire et prématurée;
cinquième grossesse: fausse-couche;
sixième grossesse: enfant bien portant âgé de 6 ans;
septième grossesse: enfant mort né au huitième mois.

Cette femme se sentait fatiguée depuis trois semaines, en même temps qu'elle s'était mise à beaucoup boire et à beaucoup uriner. Le 21 juin on constate dans ses urines du sucre et de l'acide dibétique, ce qui motive son envoie à la clinique.

A l'examen nous la trouvons agitée, subanxieuse, en proie à des vomissements répétés et à des éructations fréquentes. Elle est pâle et les extrémités sont froides. Nous sommes immédiatement frappés par sa respiration profonde, mais régulière. Sa langue est rouge et sèche; elle se plaint de soif intense; les pupilles sont égales mais petites. Urines troubles, de 750 cm³ durant les 24 premières heures, avec leucocytes et sans cylindres. Voici les résultats de l'examen de l'urine et du sang ce jours-là:

Sang:

glucose	4 gr. 30 p. 1000
urée	0 gr. 30
réserve alcaline	29.

Urines, volume: 750 cm³ (en 24 heures):

glucose	34 gr. 50 p. 1000
urée	8 gr. 40 p. 1000
acétone	0 gr. 628
albumine	traces.

Cœur rapide à 120.

Rien d'anormal du côté de la grossesse ni des autres organes.

Bordet-Wassermann négatif.

Sur ces constatations on pose le diagnostic de diabète grave à la phrase précomateuse.

23 juin.

1° Traitement:

a) Insuline (endopancrine). Injections de 20 unités à à 12 heures 15; 15 heures 30; 19 heures, 22 heures. Soit au total 80 unités.

b) Pantopon: 1 cm³ à 19 heures.

c) Bicarbonate de soude: 5 gr. dans toute la journée (une partie a été vomie).

2° Examens de laboratoire:

Examen des urines de 12 heures à 15 heures :

Glucose	13 gr.	p. 1000
Acétone	0 gr. 657	

3° Etat de la malade:

Vomissements incoercibles et incessants jusqu'à 19 heures (heure de l'injection du Pantopon). Cessation des vomissements à 22 heures. Respiration d'abord profonde et irrégulière; redevient normale vers 19 heures. Nuit bonne.

Le 24 juin.

1° Traitement:

a) Insuline: 20 unités à 10 heures et 15 heures; 40 unités à 17 heures, 19 heures, 21 heures. Soit au total: 160 unités.

b) Pantapon: 1 cm³ à 18 heures.

2° Examens de laboratoire:

a) Urines, volumes de 24 heures: 680 cm³ (urines du 23 au 24):

Glucose	18 gr. 60	p. 1000
Acétone	0 gr. 54	p. 1000

b) Sang: 5 gr. 45 p. 1000 (à 15 heures).

3° Etat de la malade.

Le matin au réveil bon état général. Pas de vomissements, sauf un vers 10 heures.

Respiration normale.

Vers 15 heures, état général moins bon. Vomissements qui cessent vers 19 heures, après injection de Pantopon, pour reprendre vers 21 heures.

Nuit agitée avec vomissements.

Le 25 juin.

1° Traitement:

a) Insuline 40 unités à 2 heures; 20 unités à 12 heures, 16 heures, 19 heures, 21 heures, 24 heures. Soit 140 unités au total.

b) Pantapon: 1 cm³ à 12 heures 30 et à 18 heures.

c) Bicarbonate: 35 gr., vomis en grande partie.

d) Huile camphrée: 5 cm³ à 12 heures et à 19 heures.

e) Digitaline: un milligr. à 17 heures 30 et un quart de milligr. à 21 heures.

f) Injections de 200 cm³ de sérum glucosé à 30 p. 1000 en quatre fois.

2° Examen de laboratoire:

a) Urines (du 24 au 25):

Volume des 24 heures .	450 cm³
Glucose	32 gr. 5 p. 1000
Acétone	0 gr. 27 p. 1000

Sur échantillon prélevé vers 11 heures: glucose à l'état de traces.

b) Sang à 7 heures 30:

Glycémie	1 gr. 40 p. 1000
Réserve alcaline	46

A 11 heures:

Glycémie	1 gr. 25

3° Etat de la malade:

Le matin, état général mauvais. Prostration, vomissements, mais respiration calme.

L'après-midi après injection de Pantopon, diminution des vomissements. Nuit relativement calme: quelques vomissements.

Le 26 juin.

1° Traitement.

a) Insuline: 20 unités à 10 heures, à 12 heures, à 16 heures 30, à 20 heures et 24 heures. Soit en total 180 unités.

b) Pantopon: 1 cm³ à l'heure.

c) Huile camphrée: 5 cm³ à l'heure.

d) Sérum lactosé isotonique: 500 cm³ à 21 heures.

2° Accouchement provoqué:

Vu la situation on décide de provoquer l'accouchement prématuré. La malade est transportée à la clinique gynécologique. On pratique la rupture de la poche des eaux à 17 h.

3° Examen de laboratoire:

a) Sang prélevé à 10 heures:

Glycémie	4 gr. 40 p. 1000
Urée	1 gr. 80 p. 1000

b) Liquide amniotique, volume 1200 cm³ environ (obtenu à 17 heures):

Glucose	2 gr. 14 p. 1000
Urée	1 gr. 40 p. 1000

Réaction de Legal positive.
Réaction de Gerhardt négative.

c) Urines prélevées à 17 heures:

Glucose	6 gr. p. 1000
Urée	13 gr. 92 p. 1000

4° Etat de la malade:

Le matin l'état de la malade est relativement satisfaisant. Mais, en raison de la situation précédemment observée et surtout de la constatation de 1 gr. 80 d'azotémie, on a mis en train l'accouchement. Dans la journée ensemble assez bon. Pouls à 120.

Le 27 juin.

1° Traitement:

a) Insuline: 40 unités à 4 heures et à 8 heures; 20 unités

à 14 heures, 40 à 17 heures, 20 à 21 heures. Soit au total: 160 unités.

b) Pantopon: 1 cm³ à 21 heures 45.

c) Huile camphrée: 5 cm³ à 17 heures et 21 heures.

d) Sérum lactosé isotonique: 500 cm³ à 4 heures.

2° A 10 heures 30 introduction du ballon dans la cavité utérine. A 21 heures 30 expulsion spontanée de l'enfant, qui pèse 2.200 gr.; le placenta s'élimine régulièrement et est d'aspect normal.

3° Examen de laboratoire:

De la mère:

Sang prélevé à 10 heures 30:

Glycémie	1 gr. 93 p. 1000
Urée	1 gr. 80 p. 1000

Sang prélevé à 21 heures 45:

Glycémie	3 gr. 28 p. 1000
Urée	1 gr. 60 p. 1000

La malade a uriné environ 600 cm³ depuis 24 heures.

Urines de 10 heures 30:

Glucose	20 gr. p. 1000
Urée	7 gr. 44 p. 1000
Acétone	néant

Urines de 21 heures 45: entre l'expulsion de l'enfant et celle du placenta :

Glucose	40 gr. p. 1000
Urée	5 gr. 50 p. 1000
Acétone	néant

Avant l'accouchement, agitation, visage vultueux, pouls à 140

4° Pendant et après l'accouchement la malade est restée calme, pouls peu à peu moins rapide.

Respiration profonde, mais irrégulière, un seul vomissement dans la matinée.

Le 28 juin.

1° Traitement:

a) Insuline: 40 unités à 1 heure, 20 unités à 5 heures, 40 unités à 9 heures, 20 unités à 11 heures, 40 unités à 14 heures. Soit au total: 160 unités.

b) Caféine: 2 cm³ à 8 heures.

c) Huile camphrée: 5 cm³ à 14 heures.

d) Injection intra-veineuse de 15 gr. de bicarbonate de soude à 15 heures, dilués dans 250 cm³ d'eau distillée.

e) Saignée de 200 gr.

f) Sérum lactosé isotonique: 500 cm³ à 5 heures.

2° Examens de laboratoire:

Sang à 10 heures:

Glycémie	1 gr. 80 p. 1000
Urée	1 gr. 80 p. 1000

Sang à 15 heures:

Urée	1 gr. 63 p. 1000

Urines à 14 heures:

Volume	1500 cm³
Sucre	42 gr. 5 p. 1000
Urée	6 gr. 72 p. 1000

Pas d'acétone.

3° Etat de la malade:

Dans la matinée présente une face congestionnée, un regard vague et atone, elle est incapable de répondre aux questions.

A 14 heures le coma est complet. La respiration est profonde, entrecoupée de pauses marquées, les pupilles sont en myosis. Le cœur et le pouls sont bons.

A 15 heures la respiration se fait à un rythme de 9 à la minute: 4 à 5 inspirations sont très profondes.

A 17 heures mort dans le coma.

Cette femme est entrée dans notre service au hui-

tième mois de sa grossesse. Aucun indice clinique ne nous a permis d'établir, qu'elle ait présenté, auparavant, des signes de diabète au sens communément attaché à ce mot. Elle n'avait pas ressenti le besoin de consulter un médecin, elle ne demanda un avis médical que deux ou trois jours avant son arrivée à l'hôpital, le diabète fut aussitôt reconnu et la malade dirigée à la clinique médicale A.

D'autre part, l'examen histologique de son pancréas, prélevé huit heures environ après la mort, a permis au professeur Masson d'observer des lésions très marquées des îlots de Langerhans. Il nous a remis sur l'autopsie de la mère les renseignements suivants:

Pancréas. Pas de sclérose. Pas d'altérations sensibles de la glande exocrine. Ilôts tous anormaux; dislocation des travées, figures de dégénérescence cellulaire très nombreuses. Certains ilôts présentent de petites cavités remplies de liquide où nagent des cellules insulaires en voie d'autolyse. Toutes ces lésions sont de date très récente et d'une remarquable spécifité: seuls les ilôts sont atteints.

Foie rien de particulier.

Reins. Importantes lésions de néphrite épithéliale. Les pièces intermédiaires n'ont pas l'aspect clair dû à l'infiltration glycogénique. Nombreux éléments myéloïdes dans les vaisseaux de la médullaire (?).

Voici les considérations très intéressantes que ces auteurs ajoutent à leur observation.

Rien dans ce protocole n'autorise à inférer quoi que ce soit sur l'ancienneté des altérations du pancréas. Et force est de se borner à diagnostiquer, au nom de la clinique, l'éclosion rapide d'accidents graves chez une diabétique enceinte. Mais entendons-nous sur la signification exacte à attribuer à l'idée de diabète.

Pour qu'il y ait diabète, point n'est nécessaire, on le

sait aujourd'hui; qu'il y ait glycosurie. Celle-ci n'apparaît pas avant que la maladie n'ait atteint un certain degré.

Le processus débute par une élévation de la glycémie au-dessus de la normale, la glycosurie se montre seulement lorsque cette élévation dépasse le seuil rénal du glucose. Or, le déficit pancréatique cause du diabète, peut,être déjà marqué alors que manque encore la glycosurie, témoin les chiens à qui il est loisible d'extirper les $^{9}/_{10}$ du pancréas en produisant chez eux une hyperglycémie sans glycosurie.

En admettant que notre malade n'ait pas eu de glycosurie avant le huitième mois de la grossesse, il ne s'ensuit donc pas qu'elle n'ait pas été diabétique dès ce moment. Et nous serions tentés de croire que l'éclosion d'un diabète immédiatement grave au huitième mois n'a été possible que grâce à un déficit antérieur de la secrétion du pancréas.

Mais alors pourquoi l'évolution de la grossesse a-t-elle provoqué l'aggravation d'une déficience pancréatique latente? Nous ne sommes pas en état de répondre nettement à la question. Il nous faut nous borner à une hypothèse, et comme telle nous proposons l'idée d'une compression du pancréas déjà malade par l'élévation progressive de l'utérus gravide. Cette compression serait sans effet chez la femme à pancréas sain; du reste le pancréas du Fœtus suppléerait aux troubles que pourrait éventuellement provoquer la compression. On comprend qu'il en soit autrement chez les femmes à pancréas antérieurement touché.

Rappelons, dans cet ordre d'idées, qu'Allen a vu une ischémie temporaire du pancréas déclancher un biabète grave après extirpation préalable des $^{9}/_{10}$ du pancréas.

Rappelons aussi que Chauffard, Brodin et Zizine, en suivant les variations du taux de la glycémie, ont observé l'influence de la pression du liquide d'ascite sur la sécrétion interne de la glande; l'excès de tension abdominale faisait monter la glycémie, la ponction du liquide ascitique l'abaissait.

Qu'un diabétique, même en proie à des manifestations de diabète, ne meurt pas nécessairement du fait de sa maladie, mais même du fait d'accidents développés secondairement, c'est une idée qui a déjà été émise plus ou moins explicitement par différents auteurs.

De ce point de vue particulier on doit retenir les les observations de Mayer, Rathéry et Schœffer, qui montrent l'action nocive sur le foie et les reins des acides butyrique et oxybutyrique; ce dernier existe en quantité dans l'acidose du diabète. On peut admettre que l'intoxication acidosique passagère relevée chez notre malade a laissé à sa suite, après sa levée, des lésions persistantes et que ces lésions sont devenues une cause de mort au moment où le diabète à proprement parler, n'était plus en jeu. De ce fait notre observation apporte pour la première fois la preuve, et cela grâce à l'usage que nous avons fait de l'insuline.

Rappelons d'ailleurs, que M. Labbé a exposé les difficultés de diagnostic possible entre le coma urémique et le coma diabétique. Et ajoutons que dans l'excellente revue récemment publiée par Delore, on trouve une discussion sur nombre des points soulevés par le problème qui nous occupe ici.

Dans notre cas, il s'agit, on l'a vu, d'une femme diabétique grave, entrée à l'hôpital avec hyperglycémie marquée, acétonurie intense, et réserve alcaline basse.

A ce moment, on ne décelait rien, hors les signes d'ordre diabétique, le rein notamment paraissait bon, puisque l'azotémie était de 0 gr. 30.

Cet état d'acidose a persisté environ trois jours, mais en diminuant fort rapidement durant ce temps, sous l'effet d'un traitement insulinique renforcé.

Vers le troisième jour l'acétonurie avait nettement baissé, pour disparaître bientôt après; la glycémie tombait à un taux sensiblement moindre quoique d'ailleurs oscillant; la réserve alcaline revenait à l'état normal. En faisant dépendre le sort de la malade de la gravité de son diabète, on aurait dû s'attendre à une amélioration et à une issue favorable.

Cependant, il n'en a rien été. Malgré la disparition des symptômes cliniques graves diabétiques et de celle du coma en première ligne, l'état général est resté mauvais, puis s'est aggravé. Nous avons vu notamment réapparaître le coma, accompagné cette fois d'une respiration de Cheyne-Stockes, d'un signe de Babinski bilatéral et d'une azotémie de fr. 1 gr. 80.

Mais ce qui est, à notre avis, surtout digne de remarque, c'est l'évolution même des accidents à la suite de l'acidose. Alors que bien des auteurs ont déjà pressenti ou admis que l'acidose peut être par elle même une cause immédiate de troubles portant en particulier sur le foie et les reins, on n'a pas encore relaté jusqu'ici, semble-t-il, la rapidité avec laquelle cette acidose est capable de créer ces lésions ainsi que la survivance de ces dernières à la disparition de l'acidose.

C'est sur ce point que notre observation apporte, croyons-nous, une contribution nouvelle et précise.

CAUSES DES DIFFÉRENCES D'ACTION DE L'INSULINE SUIVANT LES CAS

Pourquoi l'insuline n'a-t-elle pas la même action dans tous les cas de coma diabétique avec lésions rénales?

Voici les raisons pour lesquelles cette action n'est pas la même dans tous les cas.

1° Dans le groupe A, le malade diabétique n'a pas été néphritique avant la période de coma. Donc avant cette période le rein était normal. La constatation de la néphrite au cours du coma n'est qu'une conséquence de l'acidose diabétique, car il découle des expériences de Mayer, Rathéry et Schaeffer que les acides butyrique et oxybutyrique sont nocifs pour le foie et le rein. Donc en intervenant précocement et d'une manière suffisante de façon à arrêter la formation en excès des acides par la médication insulinique, et à supprimer leur action sur le rein, on peut voir comme dans les observations du groupe A, le syndrome néphritique guérir en même temps ou peu après l'accident comateux. C'est qu'en supprimant rapidement la cause, condition sine qua non l'on arrive à enrayer le mal et le guérir.

Si au contraire l'évolution acidosique a de longtemps précédée le coma, ou que le comateux n'arrive au traitement que lorsqu'il s'est écoulé un certain

temps après le début de son intoxication acidosique, la lésion rénale ayant eu le temps de se constituer et d'être suffisamment avancée, arrive à n'être plus réparable. Une néphrite grave à marche rapide s'installera et pourra en peu de temps et sans que l'urée n'atteigne des chiffres élevés, tuer le malade par coma urémique, c'est-à-dire par insuffisance d'élimination des acides en excès, qui sont retenus dans le sang, même si leur formation est arrêtée.

Le coma diabétique aura cédé la place au coma urémique qui lui entraînera une issue fatale due, non point au coma diabétique, mais à la complication de celui-ci.

Dans le groupe B. on voit le diabète se compliquer de néphrite. Cette néphrite est particulièrement dangereuse quand il s'agit d'une néphrite azotémique et comme à juste titre l'ont fait remarquer. Blum et Delaville, d'une néphrite à rétention chlorurée et élimination sodique. Le rein n'étant plus capable de retenir les valences basiques du sang, il s'ensuit que celui-ci s'appauvrit en sodium et qu'il se fait une accumulation de chlore dans le torrent circulatoire aboutissant à l'excès d'acide chlorhydrique. Ceci aura pour conséquence de provoquer une acidose rénale qui s'ajoutera à l'acidose diabétique et qu'il s'ensuivra une urémie grave. Ce sont les diabètes compliqués de néphrite azoturique sèche.

Dans ce cas deux éventualités peuvent se produire:

1° Avant la période de coma, le malade était en même temps diabétique et néphritique soit que néphritique ancien il soit devenu diabétique, soit qu'ancien diabétique il soit devenu néphritique.

Dans ces conditions l'apparition du coma est toujours rédoutable en même temps que grave, la néphrite est compliquée et aggravée par l'excès des acides dans le sang, le coma se trouvera notablement aggravé par l'absence d'élimination des acides formés en excès.

De la sorte le pronostic est toujours fatal malgré l'utilisation même précoce de l'insuline qui arrive rarement à rompre le cercle vicieux qui s'est créé.

Nous ne sommes arrivés à connaître ces possibilités évolutives que grâce à l'utilisation de l'insuline. Les deux comas se confondent en général à la période ultime et leur dissociation n'ayant pu être possible avant l'époque du traitement par l'insuline.

Actuellement le dosage de l'urée dès le début du coma montre l'existence et même le degré de la lésion rénale.

Le dosage répété de l'urée au cours de l'évolution du coma traité ou non montre la progression des lésions rénales et permet rapidement de se rendre compte si ces lésions sont encore susceptibles de s'amender ou non en présence du traitement insulinique engagé.

CONCLUSIONS

1° L'insuline en suspendant le facteur diabétique, a permis de se rendre compte du degré de l'intervention de l'élément rénal au cours du coma diabétique.

2° Elle n'a d'action sur les lésions rénales qu'en tant qu'elles sont consécutives à l'acidose comateuse. Encore faut-il qu'elle soit employée de très bonne heure pour que son action se montre efficace. C'est une question de rapidité d'intervention, sinon le résultat est incertain souvent aléatoire.

3° Le dosage de l'urée est un excellent témoin en clinique et en pratique générale de l'atteinte du rein dans le coma diabétique. Le dosage répété au cours de l'évolution du coma montre l'évolution des lésions rénales et permet de prévoir rapidement leur curabilité par l'insuline et de prendre les mesures qui s'imposent dans le cas inverse.

4° L'insuline n'a aucune action sur les lésions rénales antérieures au coma et déjà fixées.

Vu :
Le Président de thèse :
P. MERKLEN.

Vu :
Le Doyen de la Faculté :
G. WEISS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Strasbourg :
S. CHARLÉTY

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

1° Ch. Achard : Leçons sur le diabète (Paris J.-B. Baillière et Fils).

2° Fernand Widal : Traité de Médecine (Masson & Cie, éditeurs, Paris).

— Presse Médicale 1924.

3° Payne et Poulton, Clark Begg, John Henry, Warburg, Lancet : Londres 1924-1925.

4° Chabanier, Lobo-Onell, M. Lebert : Bulletin Médical, Paris 1923.

5° Ehrmann et Jacoby : Über Blutungen bei mit Insuline behandelten Komafällen, Klinische Wochenschrift, 4e année, n° 45 ; p. 2151-2153, 1925.

6° Blum et Delaville : Article de Delore Journal de Médecine : Lyon 1925.

7° Ambard, Merklen, Schmid, Wolff et Arnovljvitch : Société Médicale des Hôpitaux Paris 1925.

8° Merklen, Wolff et Bicart : Société médicale des Hôpitaux, Paris 1926. (On trouvera dans cet article la plupart des indications bibliographiques auxquelles nous nous sommes référés).

Imprimerie Alsacienne, Strasbourg 1926